

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS FIBRINOLYTISCHE SYSTEM
UND SEINE VERÄNDERUNGEN BEI DER STRAHLENBEHAND-
LUNG WEIBLICHER GENITALKARZINOME

Monika Werz

1970

AUS DER 1. FRAUENKLINIK UND HEBAMMEN-
SCHULE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. J. Zander

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS FIBRINOLYTISCHE SYSTEM UND SEINE
VERÄNDERUNGEN BEI DER STRAHLENBEHANDLUNG WEIBLICHER
GENITALKARZINOME

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Monika Werz
aus Magstadt bei Stuttgart

München 1970

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. H. Ludwig

Korreferent: Prof. Dr. med. J. Zander

Dekan: Prof. Dr. med. dent. E. Kraft



Tag der mündlichen Prüfung: 21. 7. 1970

INHALT

EINLEITUNG

UNTERSUCHUNGSGUT

BESCHREIBUNG DER METHODIK

ERGEBNISSE

1. Profibrinolysinzeit
2. Untersuchungen über die Fibrinolyse von unaktiviertem Plasma und Euglobulin und von aktiviertem Plasma und Euglobulin auf nativen Rinderfibrinplatten
3. Antifibrinolysinzeit
4. Thrombelastographische Untersuchungen

DISKUSSION

ZUSAMMENFASSUNG

TABELLEN

LITERATURANGABEN

LEBENS LAUF

EINLEITUNG

Unter der intrauterinen Radiumbehandlung gynäkologischer Karzinome treten innerhalb der ersten 48 Stunden post operationem gehäuft thrombotische Komplikationen auf. Dies wurde in einer Publikation von H. Ludwig (1962) mitgeteilt. Er fand dabei im Thrombelastogramm eine verkürzte Gerinnselbildungszeit und eine gesteigerte Fibrinolyse während bis kurz nach der intrauterinen Radiumeinlage; außerdem im gleichen Zeitraum einen Abfall der Thrombozytenzahl und eine verlängerte Retraktionszeit des Gerinnsels. Sich daran anschließende Untersuchungen von G. Martin (1964) ergaben neben Änderungen im Gerinnungssystem auch Hinweise auf eine vermehrte Fibrinolyse im postoperativen Verlauf.

Ob und wie sich die Parameter der Fibrinolyse während der Behandlung mit ionisierenden Strahlen - also unter einer speziellen Beanspruchung des Gesamtorganismus - verändern, soll in dieser Studie untersucht werden.

U N T E R S U C H U N G S G U T

Untersucht wurden 36 Frauen in gutem Allgemeinzustand mit der Diagnose Kollumkarzinom der palpatorisch festgestellten Stadien II und III. Das Alter der Patientinnen variierte zwischen 34 und 73 Jahren (Abb. 1).

Von den Patientinnen, die zur ersten Radiumeinlage kamen, wurden nur diejenigen ausgewählt, deren Anamnese frei von abnormen Blutungsneigungen oder thrombotischen Ereignissen war. Acht Frauen hatten vor und während des Eingriffes Sintrom^R oder Depot-Eleparon^R erhalten. Sie sind in einer besonderen Tabelle (Tab. 7) zusammengefaßt und zeigten in ihren ermittelten Werten keine bemerkenswerten Abweichungen vom Verhalten der nicht vorbehandelten Patientinnen. Sie wurden deshalb bei der statistischen Auswertung nicht eliminiert.

28 Patientinnen sind mit Röntgendosen zwischen 500 und 5000 r auf den Unterbauch vorbestrahlt worden.

Zur intra- und präuterinen Einlage wurden radiumhaltige Messing-Platinstifte und Messing-Platinplatten oder -kegel verwandt. Die verabreichte Strahlendosis betrug zwischen 1000 und 2600 mgeh. Die Dauer der Einlage war konstant 24 Stunden, mit Ausnahme von fünf Fällen, bei denen sie zwischen 16 und 25 Stunden schwankte.

Die Narkose wurde je nach Körpergewicht mit 0,3 bis 0,5 g Evipan-Natrium^R eingeleitet und mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch aufrechterhalten. Im Durchschnitt war die Operation, wie auch die Narkose nach 15 Minuten beendet.

Altersverteilung der untersuchten Patientinnen

n = 36

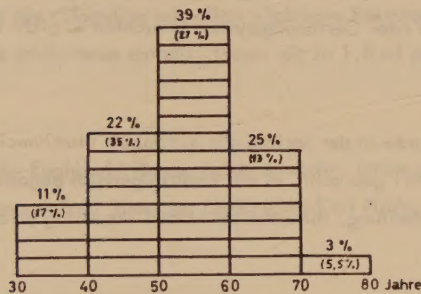


Abb. 1

Altersverteilung der untersuchten Patientinnen. Zum Vergleich geben die in Klammern stehenden Prozentzahlen die Altersverteilung bei einer unausgewählten Kontrollgruppe von 500 Kollumkarzinom-Patientinnen an (J. Ries, H. Ludwig und W. Appel, 1968).

METHODIK

Blutentnahme

Das Blut zur Bestimmung der Ausgangswerte wurde im Operationssaal kurz vor der Narkose abgenommen. 24 Stunden später, bei den meisten Fällen also kurz nach Entfernung der Einlage, haben wir die zweite Blutentnahme vorgenommen. Durch den Tagesrhythmus bedingte Schwankungen im fibrinolytischen oder Gerinnungssystem brauchten so nicht berücksichtigt zu werden.

Das Blut wurde in der Spritze mit 3,8%igem Natriumcitrat in eine Verdünnung von 10:1 gebracht, in ein Zentrifugenglas gegossen und bis zur weiteren Verarbeitung, die noch am selben Vormittag erfolgte, im Kühlschrank aufbewahrt.

Für alle Untersuchungen haben wir das Citratplasma verwendet, das durch 15minütiges Zentrifugieren und Abpipettieren des Überstandes gewonnen wurde.

Bestimmung der Profibrinolyseinzeit nach S. Witte und P. Dirnberger (1954)

Reagenzien: gesättigte Ammoniumsulfatlösung

Streptase der Behringwerke

Diäthylbarbituratacetatpuffer pH 7,6

Rinderfibrinogen der Behringwerke

Topostasin Roche

1. Herstellung der Euglobulinlösung durch Ausfällen des Fibrinogens und Adsorbieren der fibrinolytisch aktiven Substanzen an Ammoniumsulfat.
Etwa 1,5 ml des Citratplasmas wurden in ein Zentrifugenröhrchen pipettiert und für 3 Minuten in ein 56° C warmes Wasserbad gestellt. Nach schneller Abkühlung unter fließendem Wasser wurde das ausgefallene Fibrinogen durch 5minütiges Zentrifugieren abgetrennt. Vom klaren Überstand wurden 0,9 ml abpipettiert und mit 0,3 ml gesättigter Ammoniumsulfatlösung versetzt. Dabei war es wichtig, gut zu mischen, da sich die Ammoniumsulfatlösung leicht am Boden absetzt. Den entstandenen Niederschlag, der die Globuline mit allen wichtigen Faktoren der Fibrinolyse ohne die Inhibitoren enthält, lösten wir in 1,8 ml physiologischer Kochsalzlösung.
2. Die Aktivierung der Euglobulinlösung wurde erreicht, indem wir 0,3 ml Euglobulinlösung mit 0,3 ml Streptase (5000 IE in 1 ml Puffer pH 7,6 gelöst) inkubierten.
3. Das Substrat für die Testung des aktivierten Euglobulins bestand aus Rinderfibrinogen, das mit Thrombin zur Gerinnung gebracht wurde. Dazu wurden 60 mg Rinderfibrinogen mit 20 ml physiologischer Kochsalzlösung in einem zugedeckten Becherglas im Wärmeschrank bis zur völligen Auflösung der Fibrinflocken stehengelassen. Die Thrombinlösung stellten wir erst unmittelbar vor der Verwendung her aus 5 mg Topostasin, gelöst in 4 ml Puffer pH 7,6.
4. Test-Ansatz:
Zu 0,2 ml aktivierter Globulinlösung und 0,2 ml Thrombinlösung in einem Gerinnungsröhrchen wurde 1 ml Rinderfibrinogen gegeben und gleichzeitig eine Stoppuhr in Gang gesetzt. Sofort anschließend mischten wir den Ansatz durch einmaliges Umschütteln in der Weise, daß sich zwar Bläschen

im Gerinnsel hielten, jedoch kein Schaum auf der Oberfläche entstand. Der Ansatz blieb eine Minute bei Zimmertemperatur stehen, danach wurde er sofort in ein Wasserbad von 37°C gebracht und die Zeit bis zum Aufsteigen der ersten zentralen Bläschen gemessen.

Als PFL-Zeit angegeben haben wir die Stoppzeit, vermindert um die eine Minute der Inkubation bei Zimmertemperatur. Es wurden je zwei Bestimmungen gemacht und der Mittelwert in die Tabelle aufgenommen.

Fibrinplatten mit bovinem Nativfibrin nach T. Astrup und S. Mullertz (1952)

Material und Reagenzien: Petrischalen
Rinderfibrinogen der Behringwerke
Diäthylbarbituratpuffer pH 7,8
Agar-Agar
Test-Thrombin der Behringwerke

1. Herstellung der Platten

- a) Fibrinogenlösung: Der Inhalt zweier Fläschchen Rinderfibrinogen (je 60 mg) wurde mit 20 ml Puffer übergossen und zugedeckt in den Wärmeschrank gestellt.
- b) Thrombinlösung: Nach Auflösen des Thrombins mit 1,5 ml Puffer wurden je 0,5 ml (20 E) davon in eine Platte pipettiert.
- c) Agarlösung: 1,5 g Agar wurden mit 100 ml Puffer zum Kochen gebracht und dann bis auf 52°C abgekühlt.

80 ml der Agarlösung wurden mit dem vollständig gelösten Fibrinogen schnell gemischt und davon je 15 ml in eine mit Thrombin präparierte Petrischale gegossen. Durch schwenkende Bewegungen haben wir dabei für eine gute Durchmischung des Fibrinogenagars mit dem Thrombin ge-

sorgt. Um eine gleichmäßige Schichtdicke zu erhalten, mußten die Platten zum Erstarren auf eine genau waagerechte Unterlage gestellt werden. Um Fehler durch Autolyse etc. zu vermeiden, haben wir die Platten nach dem Erstarren im Kühlschrank aufbewahrt.

2. Beschicken der Platten

Zur Aufnahme der Testsubstanzen wurden je Platte acht runde Löcher mit einem Durchmesser von 8 mm ausgestanzt und mit einer Kanüle ausgehoben. Pro Plasma wurden vier Löcher gefüllt mit:

- a) 0,3 ml unaktivierter Euglobulinlösung, wie hergestellt für die Bestimmung der Profibrinolysezeit,
- b) 0,3 ml aktivierter Euglobulinlösung, wie hergestellt für die Bestimmung der PFL-Zeit,
- c) 0,3 ml reines Plasma,
- d) 0,15 ml Plasma und 0,15 ml Streptokinase-Lösung (5000 IE pro ml Puffer pH 7,6)

Die Platten blieben für 20 Stunden bei 37°C im Wärmeschrank. Die entstandenen Lysehöfe wurden ausgewertet, indem wir zwei senkrecht aufeinander stehende Durchmesser ausmaßen, aus diesen den Mittelwert bildeten und den Flächeninhalt ohne das ausgestanzte Loch berechneten. Dieser ist in mm² in der Tabelle angegeben.

Bestimmung der Antifibrinolysezeit nach R. Marbet (1956)

Das Patientenplasma wird getestet an einer streptokinaseaktivierten Euglobulinlösung aus Normalplasma, das alle Faktoren der Fibrinolyse enthält, außer den Inhibitoren. Man mißt also die restliche Euglobulinfibrinolyse des Normalplasmas nach Einwirkung der Antifibrinolyse des Patienten-

plasmas an einem Gerinnsel aus Rinderplasma.

Reagenzien: Normalcitratplasma 10 : 1

Streptase der Behringwerke

Essigsäure $\frac{1}{10}$ n

Diäthylbarbituratpuffer pH 7,2

Topostasin Roche

Rinderplasma

Seesand

1. Herstellung des Substrateuglobulins

Wir stellten so viel Euglobulinlösung her, daß alle Bestimmungen von einer Charge gemacht werden konnten.

Je Zentrifugenglas wurden 0,5 ml Normalcitratplasma mit 2 ml Aqua dest. verdünnt und mit 1 ml (1000 IE/ml) Streptokinaselösung für drei Minuten im Wasserbad bei 37° C inkubiert. Danach weitere Verdünnung mit 8 ml Aqua dest. Zur Ausfällung der Globulinfraktion wurde tropfenweise mit $\frac{1}{10}$ n Essigsäure auf pH 5,2 - 5,3 eingestellt. Der Niederschlag wurde während fünf Minuten abzentrifugiert und der Überstand möglichst vollständig abgegossen. Die verschlossenen Röhrchen haben wir im Gefrierfach des Kühlschranks aufbewahrt. Bei Bedarf wurde der Niederschlag bei Zimmertemperatur aufgetaut und mit 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst.

2. Test-Ansatz

0,1 ml Patientenplasma und 0,1 ml der aktivierten Euglobulinlösung wurden in ein Gerinnungsröhrchen pipettiert und 30 Minuten bei 37° C im Wasserbad inkubiert. Danach wurde das Röhrchen aus dem Wasserbad genommen, 1,4 ml Puffer, 0,2 ml Rinderplasma (ebenfalls aufgetaut und gut gemischt), 0,1 ml Thrombinlösung zugegeben und gleichzeitig

die Stoppuhr in Gang gesetzt. Nachdem der Ansatz 60 Sekunden bei Zimmertemperatur gestanden hatte, wurde er ins Wasserbad zurückgestellt und mit einer Spatelspitze Seesand bestreut.

Die Zeit bis zum vollständigen Absinken des Sandes in einem Klümpchen wurde gemessen. Wir haben Doppelbestimmungen gemacht und den Mittelwert daraus als Antifibrinolyseinzeit in die Tabelle aufgenommen.

Thrombelastographie nach H. Hartert (1951)

Wir benutzten den Thrombelastographen nach Hartert von der Fa. Hellige.

Ausführung: In die vorgeheizten Stahlküvetten füllten wir 0,25 ml Citratplasma und 0,05 ml 548mg%ige Calciumchloridlösung ein. Durch mehrmaliges Auf- und Abbewegen des Stiftes mischten wir den Ansatz und überschichteten ihn anschließend mit Paraffin, um eine Austrocknung zu verhindern. Danach wurde der Apparat in Gang gesetzt. Die Zeitspanne vom Zugabe der Calciumchloridlösung bis zum Anschalten der photokymographischen Registrierung wurde vermerkt und später beim Ausmessen der Kurven berücksichtigt.

Beurteilt wurde die Reaktionszeit r

die Gerinnselbildungszeit k

die maximale Thrombuselastizität m_e

Die Strecken r und k haben wir anhand einer Schablone mit Markierungen bei 1 mm und bei 20 mm ausgemessen und in Minuten umgerechnet. Die maximale Thrombuselastizität wurde aus der maximalen Amplitude mit Hilfe einer dem Apparat beigegebenen Tabelle ermittelt.

ERGEBNISSE

1. Profibrinolysinzeit

Die PFL-Zeit ist ein Maß für die potentielle fibrinolytische Aktivität. Sie sagt nichts aus über die aktuelle Fibrinolyse zum Zeitpunkt der Blutentnahme, sondern gibt Auskunft über die mögliche Fibrinolyse bei maximaler Aktivierung des fibrinolytischen Systems durch Streptokinase.

Wenig aktivierbares PFL im Plasma drückt sich durch eine lange, viel durch eine kurze Lysezeit aus.

Eine kurze Profibrinolysinzeit kann gemessen werden sowohl bei starker Spontanfibrinolyse wie auch bei normaler fibrinolytischer Aktivität, wenn neben einer Zunahme der Fibrinolysefaktoren auch die Antifibrinolysine vermehrt sind. Andererseits kann eine verlängerte PFL-Zeit entweder ein vermindertes fibrinolytisches Potential oder den Verbrauch von Profibrinolysin bei starker Spontanfibrinolyse anzeigen. Die Interpretation einer Verlängerung oder Verkürzung der PFL-Zeit unter der Behandlung ist demgemäß etwas problematisch und bedarf einer eingehenderen Besprechung im letzten Kapitel.

Die Meßwerte der einzelnen Patientinnen finden sich in der zusammenfassenden Tabelle Nr. 6 am Schluß. Die Zeiten schwanken in der Reihe I (vor der Behandlung) zwischen 2 min 35 sec und 3 min 59 sec und in der Reihe II (nach der Behandlung) zwischen 2 min 23 sec und 4 min 1 sec. Beim Vergleich der beiden Reihen läßt sich kein augenfälliger Unterschied feststellen.

Um dies näher zu untersuchen, haben wir die Meßreihen statistisch ausgewertet und die Ergebnisse in Tab. 1 zusammengefaßt ¹⁾.

Es wurden ermittelt

- a) je Meßreihe der Mittelwert $\bar{x}$ der einzelnen Lysezeiten mit seinem mittleren Fehler $s_{\bar{x}}$,
- b) je Meßreihe die doppelte Standardabweichung $2s$,
- c) der Mittelwert der Differenzen beim paarweisen Vergleich der Lysezeiten der einzelnen Patientinnen vor und nach der Behandlung mit seinem mittleren Fehler,
- d) dessen doppelte Standardabweichung.

	$\bar{x}$	$\pm s_{\bar{x}}$	$\pm 2s$
I	3' 21"	$\pm 9''$	$\pm 1' 42''$
II	3' 22"	$\pm 12''$	$\pm 2' 26''$
Diff.	+ 2"	$\pm 11''$	$\pm 1' 10''$

Tab. 1: Profibrinolysezeit (n = 36)

Die Mittelwerte der PFL-Zeiten vor und nach der Behandlung unterscheiden sich demnach nicht voneinander. Es fällt jedoch auf, daß die Standardabweichung $2s$ nach der Behandlung von 1 min 42 sec auf 2 min 26 sec, also um mehr als ein Drittel, zunimmt. Dies ist ein Hinweis auf

¹⁾ Dieser und den folgenden statistischen Berechnungen wurde die Student-Verteilung zugrundegelegt.



Abb. 2

Profibrinolysinzeit. Auf der Abszisse wurde die PFL-Zeit vor der Behandlung abgetragen. Auf der Ordinate wurde die Zunahme der PFL-Zeit nach oben, nach unten die Abnahme der PFL-Zeit nach der Behandlung eingetragen.

einen Unterschied in der Streuung um den Mittelwert zwischen der I. und II. Meßreihe, den wir dann auch mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% sichern konnten. Auf der Suche nach einem Grund für diese größere Streuung nach der Behandlung ließ sich jedoch keine Abhängigkeit von Alter, Gewicht, Stadium der Erkrankung oder Strahlendosis finden.

Die Änderung der PFL-Zeiten nach der Radiumeinlage haben wir der besseren Anschaulichkeit halber in Abb. 2 graphisch dargestellt. Man erkennt zwar große Differenzen, aber keine sicher gerichteten Abweichungen, die einen eindeutigen Schluß zulassen würden. Dieser Sachverhalt wird auch durch die kleine, statistisch nicht signifikante Differenz mit der großen Standardabweichung verdeutlicht.

Es ergibt sich nun die Frage, ob die Änderungen der PFL-Zeiten nach der Behandlung die Folge der Radiumeinlage oder eines anderen Faktors ist. Wir sind diesem Problem nachgegangen und fanden keine Abhängigkeit von Alter, Gewicht oder Stadium der Erkrankung. Eine Abhängigkeit von der Strahlendosis schien angedeutet zu sein; da aber zu wenig kleine und größte Dosen gegeben wurden, konnte mit Sicherheit kein Schluß gezogen werden. Um ein besseres Verhältnis in der Verteilung zu erhalten und um die tatsächlich wirksame Strahlung zu berücksichtigen, wurde deshalb ein Quotient aus Strahlendosis und Körpergewicht gebildet und gegen die PFL-Zeit-Änderung in einem Koordinatensystem aufgetragen (Abb. 3). Man sieht, daß die großen Differenzen sowohl im Sinne einer Verlängerung als auch im Sinne einer Verkürzung der PFL-Zeit nur bei größeren Strahlendosen auftreten.

Differenz der PFL-Zeiten vor und nach der Radium-Einlage
in Abhängigkeit von der Strahlendosis pro kg Körpergewicht

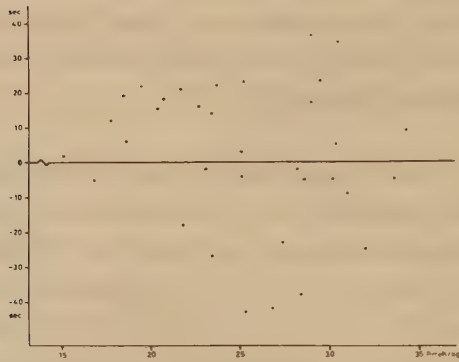


Abb. 3

Die Änderung der Profibrinolysinzeit unter der Radiumbehandlung in Abhängigkeit von der Strahlendosis pro kg Körpergewicht. Abszisse: Quotient aus Strahlendosis pro kg Körpergewicht. Ordinate: nach oben wurde die Verlängerung der PFL-Zeit, nach unten die Verkürzung der PFL-Zeit nach der Behandlung aufgetragen.

2. Fibrinplatten

a) Fibrinolysin-Fibrinolysokinaseaktivität

Die Fibrinplatten wurden nicht erhitzt, so daß sie außer dem abbaufähigen Fibrin auch Profibrinolysin enthalten, das durch die Fibrinolysokinase der Testsubstanz aktiviert werden kann. Bei der Testung der unaktivierten Euglobulinlösung hängt die Größe der Lysehöfe somit nicht nur vom Fibrinolysingehalt, sondern auch von deren Gehalt an Fibrinolysokinasen ab. Normalplasma enthält im allgemeinen kein oder nur sehr wenig aktives Fibrinolysin oder aktive Fibrinolysokinase.

Übereinstimmend mit dieser Beobachtung konnten wir auch bei der Untersuchung der unaktivierten Euglobulinlösung weder vor noch nach der Behandlung eine Lyse nachweisen.

b) Spontanfibrinolyse

Wir untersuchten sie, indem wir reines Plasma in die Löcher der Fibrinplatten füllten. Allerdings muß auch bei diesem Ansatz in Betracht gezogen werden, daß neben dem Fibrinolysin auch die Fibrinolysokinasen zur Wirkung kämen, und dann nicht die reine Spontanfibrinolyse gemessen würde. Wie sich gleich zeigen wird, ist dies jedoch für unsere Untersuchungen ohne Bedeutung; da das unaktivierte Euglobulin nie eine Lyse zeigt, ist vom unaktivierten Plasma auch keine Lyse zu erwarten, da ja in diesem Falle außer den Reaktoren auch die Inhibitoren zur Wirkung kommen und etwaige Aktivitäten kompensieren könnten.

Im Widerspruch dazu fanden wir in drei Fällen (Nr. 2, 6, 13 der Tab. 6) eine eben angedeutete, kaum meßbare Lyse. Diese kann jedoch, oben gesagtem zufolge, nicht Ausdruck einer Spontanfibrinolyse sein, sondern muß mit einer Verunreinigung bei der Präparation der Fibrinplatten erklärt werden.

c) Profibrinolysin-Pro fibrinolyseaktivität

Sie läßt sich messen durch die Testung von streptokinaseaktiviertem Euglobulin. Wie schon erwähnt, wird durch die der Testsubstanz eigene aktivierte Fibrinolysekinase nicht nur das eigene Profibrinolysin aktiviert, sondern auch das des Substrates, so daß der Fibrinabbau nicht nur vom Fibrinolysegehalt der Testsubstanz, sondern auch von deren Profibrinolysekinasegehalt und dem Profibrinolysegehalt des Substrates abhängt. Daß der Profibrinolysegehalt der Euglobulinlösung dabei eine relativ unbedeutende Rolle spielt, geht auch daraus hervor, daß sich keinerlei Beziehungen finden ließen zwischen der Profibrinolysezeit und der streptokinaseaktivierten Euglobulinfibrinolyse auf Platten, obwohl zu beiden Tests die gleiche Euglobulinpräparation verwendet wurde.

Bei unseren Untersuchungen maßen wir Lysehöfe von 88 mm^2 bis 218 mm^2 vor der Behandlung und von 83 mm^2 bis 190 mm^2 nach der Behandlung.

Bei der statistischen Auswertung ergaben sich folgende Werte in mm^2 (Tab. 2):

	$\bar{x}$	$\pm s_{\bar{x}}$	$\pm 2s$
I	131	± 11	± 64
II	129	± 10	± 58
Diff.	- 1,2	$\pm 3,5$	± 40

Tab. 2

Fibrinplattenlyse durch aktiviertes Euglobulin ($n = 34$)

Die Mittelwerte der beiden Reihen sind nicht voneinander verschieden. Auch beim paarweisen Vergleich der beiden Meßwerte von jeder Patientin ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen. Die Standardabweichung, als Ausdruck einer großen Streubreite, ist in beiden Reihen ziemlich groß, vor allem im Vergleich zur Standardabweichung beim aktivierten Plasma (siehe unten). Dies könnte auf einen methodischen Fehler zurückzuführen sein, der durch die Manipulation bei der Präparation der Euglobulinlösung auftritt. Andererseits müßte man auch die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß die Inhibitoren, die beim Euglobulin weitgehend fehlen, sich beim Plasma regulierend bemerkbar machen und die Schwankungen des Aktivatorgehaltes sozusagen etwas ausnivellieren.

d) Streptokinaseaktivierte Fibrinolyse des Plasmas

Die fibrinolytische Aktivität des aktivierten Plasmas sollte kleiner sein, als die des aktivierten Euglobulins, da hier auch die Antiplasminе zur Wirkung kommen und einen Teil des Fibrinolytins abfangen. Bei unseren Messungen war die Plasmanalyse relativ größer, weil die Euglobulinlösung in der doppelten Verdünnung getestet wurde.

Wir fanden Werte zwischen 178 mm^2 und 279 mm^2 vor der Behandlung und zwischen 151 mm^2 und 277 mm^2 nach der Behandlung. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung finden sich in Tab. 3.

Es scheint ein geringer Unterschied der Mittelwerte der beiden Meßreihen zu bestehen, jedoch konnte er durch den idealen Paarvergleich nicht gesichert werden ($2P = 0,20$).

Streptokinaseaktiviertes Plasma unterscheidet sich insofern vom aktivierten Euglobulin, als bei ersterem neben den Aktivatoren auch die Inhibitoren der Albuminfraktion und der Plättchen zur Wirkung kommen und einen hemmen-

den Einfluß auf die Fibrinolyse ausüben. Wenn sich nun eine bestimmte Gesetzmäßigkeit im Verhalten der Fibrinolyse von Plasma und Euglobulin aufzeigen ließe, müßte man dadurch auch eine Aussage über die Antifibrinolyse machen können.

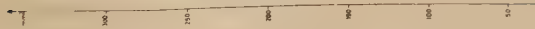
	$\bar{x}$	$\pm s_{\bar{x}}$	$\pm 2s$
I	241	$\pm 3,8$	± 44
II	236	$\pm 4,1$	± 48
Diff.	-4,8	$\pm 3,1$	± 36

Tab. 3
Fibrinplattenlyse durch aktiviertes Plasma (n = 34)

Wir haben zu diesem Zweck die Meßwerte für streptokinaseaktiviertes Euglobulin und Plasma je vor und nach der Behandlung in Koordinatensysteme eingetragen und jeweils die Regressionsgeraden X und Y mit statistischen Methoden geschätzt (Abb. 4 und 5).

Man sieht vor der Behandlung einen ziemlich weit gestreuten Punkteschwarm, dessen Regressionsgeraden einen relativ großen Winkel einschließen. Der Korrelationskoeffizient r ist klein, was also bedeutet, daß eine Abhängigkeit zwischen Euglobulin- und Plasmalyse zwar besteht, jedoch nicht sehr ausgeprägt ist. Nach der Behandlung ist die Abhängigkeit der beiden Veränderlichen viel ausgesprochener; der kleine Winkel zwischen den Regres-

Korrelation zwischen den Lyseflächen von aktiviertem
Euglobulin (Abszisse) und aktiviertem Plasma (Ordinate)
auf Fibrinplatten vor der Radium-Einlage



$$\begin{aligned} Y_1 &= 0,273x + 196 \\ X_1 &= 0,586y - 13 \\ r_1 &= 0,4036 \end{aligned}$$

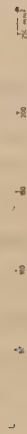


Abb. 4

Korrelation zwischen den Lyseflächen von aktiviertem
Euglobulin (Abszisse) und aktiviertem Plasma (Ordinate)
auf Fibrinplatten nach der Radium-Einlage



$$\begin{aligned} Y_{II} &= 0,721x + 145 \\ X_{II} &= 1,076y - 125 \\ r_{II} &= 0,8831 \end{aligned}$$



Abb. 5

sionsgeraden und der große Korrelationskoeffizient r_2 zeigen dies.

Daraus kann man also schließen, daß der Einfluß der Antifibrinolyse durch die Behandlung verändert wird. Ob diese Tatsache durch eine Verminderung der AFL-Konzentration im Plasma erklärt werden kann, soll im nächsten Kapitel untersucht werden.

Antifibrinolysezeit

Änderungen der fibrinolytischen Aktivität können auch durch Änderungen des Antifibrinolysegehaltes des Plasmas hervorgerufen werden. Als Antiplasmin wirksam sind das α_2 -Makroglobulin, α_1 -Antitrypsin, das Intermediärentitrypsin und das Antifibrinolyse der Plättchen.

Die Antifibrinolysezeit - respektive die Lysezeit des Normalglobulins nach Einwirkung der Antiplasmin - ist an sich schon großen Schwankungen unterworfen. Und da es sich hier um eine Methode mit verhältnismäßig großer Fehlerbreite handelt, müßte ein Unterschied schon ganz beträchtlich sein, um einwandfrei erfaßt zu werden.

So fanden wir vor der Behandlung Werte zwischen 3 min 18 sec und 15 min und nach der Behandlung zwischen 3 min 28 sec und 13 min 6 sec. Diese Zeiten entsprechen Euglobulin-Restaktivitäten von 75% bis weniger als 6%. Der Mittelwert liegt bei 33%. Abb. 8 zeigt die graphische Darstellung der Änderung der AFL-Zeiten unter der Behandlung. Wie schon bei den PFL-Zeiten erkennt man zwar große Schwankungen, aber keine, durch die Behandlung bedingte, sicher gerichtete Abweichung der AFL-Zeiten.

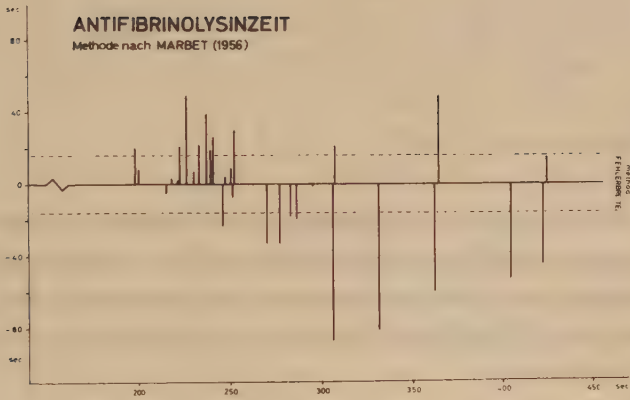


Abb. 6
Antifibrinolysezeit. Auf der Abszisse wurde die AFL-Zeit vor der Behandlung aufgetragen. Auf der Ordinate wurde nach oben die Zunahme der AFL-Zeit, nach unten die Abnahme der AFL-Zeit nach der Behandlung eingezeichnet.

	$\bar{x}$	$\pm \frac{s}{\sqrt{x}}$	$\pm 2s$
I	5'14"	$\pm 23''$	$\pm 4' 34''$
II	5' 7"	$\pm 21''$	$\pm 4'14''$
Diff.	- 6"	$\pm 7''$	$\pm 1' 22''$

Tab. 4
Antifibrinolyseinzeit (n = 36)

Zwischen den Mittelwerten und auch beim paarweisen Vergleich der Einzelwerte besteht kein signifikanter Unterschied ($2P = 0,30$). Es fällt sogar auf, daß in Anbetracht der großen Standardabweichung die Mittelwerte der Untersuchungsreihen mit ihrer Standardabweichung vor und nach der Behandlung sehr gut übereinstimmen.

Thrombelastographie

a) Reaktionszeit

Betrachten wir zunächst die Mittelwerte der Reaktionszeiten vor und nach dem Eingriff, so stellen wir fest, daß sie zwar eine geringe Verkürzung aufweisen, die aber nicht als statistisch signifikanter Unterschied gesichert werden konnte ($2P = 0,20$). Auch die Standardabweichung ändert sich nicht. Die Zeiten bewegten sich vorher zwischen 2 min und 4 min 50 sec und nachher zwischen 1 min 30 sec und 7 min 40 sec. Sie sind von vornherein sehr kurz im Vergleich zu Untersuchungen anderer Autoren an Citratplasma. Das kann daran liegen,

daß es sich hier um Karzinompatientinnen handelt, bei denen das Gerinnungssystem ganz allgemein aktiviert ist. Außerdem vermag die starke Verdünnung (1:4) die Reaktions- und Gerinnselebildungszeit in diesem Sinne zu verändern.

		$\bar{x}$	$\pm s_{\bar{x}}$	$\pm 2s$
r	I	3' 42"	$\pm 12''$	$\pm 2' 14''$
	II	3' 27"	$\pm 18''$	$\pm 2' 14''$
	Diff.	- 14"	$\pm 13''$	$\pm 2' 26''$
k	I	1' 15"	$\pm 5''$	$\pm 54''$
	II	1' 14"	$\pm 4''$	$\pm 44''$
	Diff.	- 2"	$\pm 5''$	$\pm 1''$
m _e	I	174	$\pm 11,4$	$\pm 131,0$
	II	216	$\pm 11,8$	$\pm 135,4$
	Diff.	+ 42	$\pm 11,8$	$\pm 135,4$

Tab. 5
Thrombelastographie (n = 33)

b) Gerinnselbildungszeit

Wir finden auch hier keine Unterschiede zwischen den beiden Meßreihen; beide schwanken zwischen 30 sec und 2 min.

c) Maximale Thrombuselastizität

Hier ergab sich zwischen den Messungen vor und nach der Behandlung ein Unterschied, der beim paarweisen Vergleich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1% statistisch signifikant ist. Eine Zunahme der maximalen Elastizität des Gerinnsels beobachteten wir bei 65% der untersuchten Fälle; auf alle Patientinnen bezogen stieg sie nach der Operation um 24% des Ausgangswertes an.

d) Pseudofibrinolyse

Bezüglich der Fibrinolyse im TEG differieren unsere Befunde von denen G. Martins (1964). Er fand eine vermehrte fibrinolytische Tendenz und gehäuft Pseudofibrinolysen. Wir konnten weder das eine, noch das andere nachweisen. Während bei unseren Patientinnen vor der Operation in drei Fällen eine Pseudofibrinolyse, kenntlich am Stufenphänomen in der TEG-Kurve, auftrat, fanden wir nach der Behandlung nur in einem Fall diese Unregelmäßigkeit.

D I S K U S S I O N

Der Zweck der vorliegenden Arbeit ist, das fibrinolytische System in seinen physiologischen oder möglicherweise pathologischen Reaktionen auf eine spezielle Beanspruchung des Gesamtorganismus - in unserem Falle die Radiumbehandlung - zu untersuchen. In zweiter Linie stand die Frage, ob eine Reaktion des fibrinolytischen Systems auf diese spezielle Behandlung die Ursache sein könnte für die danach gehäuft auftretenden thrombembolischen Komplikationen. Wie man sich den pathophysiologischen Mechanismus vorstellt, der zu diesen Komplikationen führen kann, sei in groben Zügen kurz erläutert:

Vor allem drei Faktoren spielen beim Zustandekommen von Thrombosen eine wesentliche Rolle:

1. Veränderungen im plasmatischen Gerinnungssystem,
2. Veränderungen der Gefäßwand und
3. Veränderungen der Strömungsverhältnisse.

Und es gilt als gesichert, daß das Auftreten einer Thrombose, und einer Thrombembolie als möglicher Folge, durch das Zusammenwirken aller drei Faktoren bedingt ist, wenn auch im Einzelfall einer davon der führende sein kann. Veränderungen im Gerinnungssystem, die verantwortlich sein könnten für die Entstehung einer Thrombose, können nun wiederum verursacht sein durch eine Zunahme der gerinnungsfördernden Momente einerseits oder durch eine Abnahme der gerinnungshemmenden oder fibrinolytisch wirkenden Faktoren andererseits. Für die letztere Möglichkeit käme ursächlich in Frage eine Verminderung der spontanen fibrinolytischen Aktivität des Blutes durch eine Verminderung des Fibrinolysins oder durch eine Vermehrung des Antifibrinolysins, wobei ersterem die größere Bedeutung zugemessen werden muß (Stamm, H., 1964).

Über welche Parameter der Fibrinolyse können wir nun durch unsere Methoden Aufschluß erhalten?

- a) Spontanfibrinolyse. Durch Testung von reinem Plasma auf nativen Fibrinplatten suchten wir darüber etwas zu erfahren.
- b) Potentielle Fibrinolyse. Mit der Bestimmung der PFL-Zeit kann auf den Gehalt an aktivierbarem Plasminogen geschlossen werden.
- c) Proaktivatoraktivität. Getestet durch streptokinaseaktiviertes Euglobulin und Plasma auf nativen Fibrinplatten.
- d) Antifibrinolyse. Ihre Wirkung wurde untersucht anhand der AFL-Zeit und indirekt durch den Vergleich der Fibrinplattenlyse durch aktiviertes Euglobulin und Plasma.

Und was müßte man nun bei einem Patienten, der an einer durch eine Störung des fibrinolytischen Systems bedingten thrombotischen Diathese leidet, von der Untersuchung des Blutes erwarten?

zu a) Verminderte Spontanfibrinolyse.

zu b) Normale, vermehrte oder verminderte potentielle Fibrinolyse.

S. Witte (1956) fand bei manifesten Thrombosen keine sicher gerichtete Abweichung des fibrinolytischen Potentials vom Verhalten Gesunder.

zu d) Normalen oder erhöhten Gehalt an Antifibrinolyse. Verschiedene Autoren fanden in einigen Fällen thrombembolische Erkrankungen aufgrund einer Antifibrinolyseerhöhung (Guest, M. M. et al., 1948; Nilsson, I. M. et al., 1961; Vries, I. S. et al., 1961).

Entgegen diesen Erwartungen fanden H. Ludwig (1962) und G. Martin (1964) bei einem Patientengut, das offensichtlich gehäuft von thrombembolischen Komplikationen bedroht ist, im TEG neben einer Aktivierung des Gerinnungssystems Hinweise auf eine gesteigerte Fibrinolyse, und zwar während der Radiumeinlage bis kurz nach deren Entfernung.

Spontanfibrinolyse:

Bei unseren Patientinnen erfuhr der größere Teil der untersuchten Fibrinolysefaktoren keine Änderung unter der Behandlung. So verhielt sich die spontane fibrinolytische Aktivität des Plasmas wie auch die ungehemmte Euglobulinfibrinolyse bei der I. und II. Messung gleichartig, d. h. beide Male war keine spontane Fibrinolyse aufgetreten. Daß auch die Euglobulinfibrinolyse auf den Fibrinplatten nicht meßbar war, weist darauf hin, daß die fehlende Spontanaktivität nicht dem hemmenden Einfluß der Antifibrinolyse zuzuschreiben ist.

Wir können also die Ergebnisse von H. Ludwig und G. Martin in dieser Hinsicht nicht bestätigen. Allerdings ist möglich, daß die verstärkte Spontanfibrinolyse, die H. Ludwig thrombelastographisch während der Einlage gemessen hatte, sich zum Zeitpunkt unserer zweiten Blutentnahme bereits wieder normalisiert hatte und nicht mehr meßbar war. Unsere Ergebnisse stimmen überein mit denen von Th. Halse (1948) und P. Wille (1962) über die postoperative Fibrinolyse, die zwar zum Teil, während bis kurz nach Operationen eine vermehrte Spontanaktivität nachweisen konnten, die jedoch nach 24 Stunden wieder normalisiert war.

J. Colgan et al. (1952) und J. T. Ponomarev (1966) dagegen, die die Fibrinolyse nach Ganzkörperbestrahlung bei Tieren untersuchten, fanden eine zunehmende fibrinolytische Aktivität nach der Behandlung. Allerdings waren die Dosen so hoch, daß sie eine akute Strahlenkrankheit mit häufig letalem Ausgang verursachten und somit können diese Ergebnisse nicht unbedingt mit den Befunden bei unseren Untersuchungen verglichen werden.

Fibrinolytisches Potential:

Die potentielle Fibrinolyse, repräsentiert durch die PFL-Zeit, ließ im Durchschnitt eine Änderung unter der Behandlung ebenfalls vermissen. Über eine

verminderte aktuelle Fibrinolyse läßt sich damit nichts aussagen; eine starke Spontanfibrinolyse ist jedoch auszuschließen, da dabei ein Profibrinolysinabfall auftreten müßte (Mullertz, S., 1955). Interessant erscheint die Tatsache, daß die Streuung der PFL-Zeiten nach der Behandlung signifikant größer wird, besonders da S. Witte (1956) bei manifesten Thrombosen denselben Befund erheben konnte. Dies kann als Ursache für eine thrombotische Diathese natürlich nicht unmittelbar verantwortlich gemacht werden, aber man könnte vielleicht sagen, daß dies eine wie auch immer geartete Alteration des fibrinolytischen Systems anzeigt. Zumindest wird durch eine postoperative Änderung der Plasminogenkonzentration im Blut - worauf ja durch die größere Streuung hingewiesen wird - die regulierende Funktion des fibrinolytischen Systems beeinflußt. Ein hoher Plasminogenspiegel kann im Bedarfsfalle, d. h. bei intravasaler Gerinnung, schnell aktiviert werden und eine suffiziente Menge an Plasmin liefern, die das Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse wieder herstellt. Eine verminderte Plasminogenkonzentration hätte also eine geringere fibrinolytische Kapazität zur Folge, was bedeutet, daß die Gefahr einer Thrombose vermehrt gegeben wäre.

Proaktivatoren - Inhibitoren

Die Proaktivatoraktivität des streptokinaseaktivierten Plasmas, gemessen auf nativen Rinderfibrinplatten, ergab ebenfalls keinen Unterschied im Mittel der Werte vor und nach der Behandlung, ebenso wie die Proaktivatorenaktivität des aktivierten Euglobulins, gemessen am gleichen Substrat. Die einzige, unter der Behandlung aufgetretene Änderung fand sich, als man die Korrelation zwischen der Fibrinolyse von aktiviertem Euglobulin und Plasma vor und nach der Behandlung verglich. Betrachten wir noch einmal die Abb. 4 und 5. Man erkennt auf letzterer eine viel strengere Abhängigkeit der beiden Testansätze voneinander. Da sich beide Testsubstanzen vor allem in ihrem Inhibitorgehalt voneinander unterscheiden, muß geschlossen werden, daß sich der Einfluß der Inhibitoren unter der Behandlung geändert hat. Daß sie in toto

vermindert wurden, ist nicht möglich, denn dann hätte man eine Vergrößerung der Lysehöfe des aktivierten Plasmas post operationem beobachten müssen; zudem fand sich bei der AFL-Bestimmung auch keine signifikante Änderung des Antifibrinolysegehaltes. Demnach müßte es sich also um eine qualitative Änderung des Antifibrinolyseinflusses handeln, über die wir aber mit unseren Methoden keinen weiteren Aufschluß erhalten können. Andererseits muß noch in Betracht gezogen werden, daß bei der doch relativ kleinen Zahl von 34 untersuchten Patientinnen der errechnete Unterschied rein zufällig sein kann.

Thrombelastographie:

Unsere Befunde mit dem Thrombelastographen widersprechen teilweise denen von G. Martin (1964), der ein ähnliches Krankengut untersuchte. Er fand in der Mehrzahl der Fälle eine verkürzte Reaktions- und Gerinnselbildungszeit und eine verminderte maximale Thrombuselastizität und brachte dies in Zusammenhang mit der in diesen Fällen verminderten Thrombozytenzahl. Unsere Untersuchungen ergaben eindeutig eine postoperative Erhöhung von m_e um 24%. Dies mag zu einem geringen Teil durch die Methodik bedingt sein, G. Martin benutzte Vollblut, wir verwendeten Citratplasma und bei diesem kommt eine postoperative m_e -Erhöhung besonders gut zur Darstellung (Wille, P., 1960).

Damit ist der signifikante Unterschied zwischen der maximalen Thrombuselastizität vor und nach der Behandlung jedoch noch nicht geklärt. Dafür verantwortlich könnte sein:

1. Zunahme der Thrombozytenzahl
2. Vermehrte Zerfallsneigung der Thrombozyten (Wille, P., 1962)
3. Ansteigen der Fibrinogenkonzentration
4. Verminderung von β - und γ -Globulinen (Hartert, H., 1951)

Der vierte Punkt kann so gut wie ausgeschlossen werden, da größere Schwan-

kungen der Zusammensetzung der Bluteiweiße bei unseren Gegebenheiten in so kurzer Zeit nicht auftreten dürften. P. Wille hat das Fibrinogen intra und post operationem gemessen und gefunden, daß es - gleichzeitig mit einer m_e -Erhöhung - während der Operation signifikant, am zweiten postoperativen Tag jedoch nur noch wenig erhöht ist. Daß die Thrombozytenzahl im allgemeinen nach Operationen innerhalb des ersten Tages abfällt, ist von zahlreichen Untersuchern bestätigt. Dies wird damit erklärt, daß die Thrombozyten am Orte der Blutstillung verbraucht werden. Der gegenregulatorische Anstieg bis zu 10. postoperativen Tag soll durch den durch die Operation ausgelösten Stresszustand mit vermehrter Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen bedingt sein. Da durch die Art der bei unseren Patientinnen vorgenommenen Operationen eine Blutung naturgemäß sehr gering war, ist anzunehmen, daß der anfängliche Abfall der Thrombozytenzahl postoperativ ausbleibt und nur der Anstieg durch die Hormonausschüttung während des Stresszustandes zur Wirkung kommt. Eine zweite bedeutende Möglichkeit für eine m_e -Erhöhung durch die Thrombozyten ist ihre vermehrte Haft- und Zerfallsneigung postoperativ. Damit wäre auch eine Verkürzung der Reaktionszeit verbunden, da durch den Plättchenzerfall gerinnungsaktivierende Substanzen frei werden, was wir jedoch nicht nachweisen konnten. Ebenso haben wir keine Korrelation zwischen m_e -Erhöhung und r -Verkürzung bei den einzelnen Patientinnen gefunden.

Daß eine Zunahme der maximalen Thrombuselastizität als Anzeichen für eine thrombotische Diathese gewertet werden kann, ist nicht zulässig, denn sie sagt nichts aus über eine leichtere Gerinnbarkeit des Blutes, sondern nur über die Qualität des Gerinnsels. Eine thrombotische Diathese, wenn sie plasmatisch bedingt wäre, müßte durch eine Verkürzung der Gerinnselbildungszeit angezeigt werden, die wir jedoch nicht verifizieren konnten.

Schluß:

Signifikante Änderungen der Spontanfibrinolyse und des fibrinolytischen Potentials unter der Behandlung ließen sich also nicht nachweisen. Ebenso müssen wir eine bedeutende Aktivierung des Gerinnungssystems im strömenden Blut verneinen. Bleiben als mögliche Ursache für eine Thrombose allgemeine und lokale Störungen der Blutzirkulation durch die Bettlägerigkeit und die starke Scheidentamponade (Ludwig, H., 1962) und eventuell auftretende Veränderungen der Gefäßwände im Bestrahlungsgebiet, die lokal zu thrombotischen Auflagerungen und konsekutiven Embolien führen können.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Gehäuft auftretende thrombembolische Komplikationen unter der gynäkologischen Radiumbehandlung von Karzinomträgerinnen veranlaßten diese Studie, bei der das Blutplasma von 36 Frauen mit Kollumkarzinomen der Gruppen II und III kurz vor der ersten Radiumeinlage, also unter Normalbedingungen, und 24 Stunden später, kurz nach Entfernen der Einlage, untersucht wurde.
2. Folgende Methoden zur Bestimmung der globalen Gerinnung und der Faktoren der Fibrinolyse wurden angewandt und beschrieben:
 - a) Bestimmung der Profibrinolysinzeit;
 - b) Messung der Fibrinolyse von unaktiviertem Plasma und Euglobulin und von streptokinaseaktiviertem Plasma und Euglobulin anhand ihrer Lysehöfe auf nativen Fibrinplatten;
 - c) Bestimmung der Antifibrinolysinzeit;
 - d) Thrombelastogramm.
3. Die erhaltenen Daten wurden statistisch ausgewertet, miteinander verglichen und die unter der Behandlung aufgetretenen Änderungen auf Signifikanz geprüft.
4. Die Meßwerte vor der Behandlung sind repräsentativ für den Normalzustand des fibrinolytischen und Gerinnungssystems.
5. Ein Großteil der Vergleichsmessungen nach der Radiumeinlage ergab keine Änderung der Faktoren der Fibrinolyse. Es fand sich lediglich nach der Behandlung:
 - eine größere Streuung der PFL-Werte;

- eine strengere Korrelation zwischen aktiviertem Euglobulin und aktiviertem Plasma bezüglich ihrer Lyse von nativen Rinderfibrinplatten;
 - eine signifikant größere maximale Thrombuselastizität.
6. In der Diskussion wurde zum Ausdruck gebracht, daß eine thrombotische Diathese mit Sicherheit nicht durch eine Änderung der plasmatischen Gerinnungs- und Fibrinolyseverhältnisse bedingt ist, sondern daß die Ursache für die gehäuft auftretenden thrombembolischen Komplikationen in lokalen Veränderungen der Gefäßwände und der Strömungsverhältnisse gesucht werden muß.

TABELLE NR. 6

Nr.	Al- ter	Ge- wicht kg	Diag- nose	Radium- dosis mgeh	Röntgen- dosis r	PFL- Zeit sec	Akt. Euglob. mm	Akt. Plasma mm	AFL- Zeit sec	TEG r sec	k sec	m -e
1	58	83	III	1920		200 198			428 370	250 100	80 30	270 260
2	43	86	II	2600	1000	191 186	105 92	233 233	286 267	180 160	40 60	203 233
3	54	67	II	1920		209 204	88 112	178 151	670 714	240 240	70 60	335 245
4	61		II	1680		201 198	151 126	233 233	283 283	280 270	50 70	277 245
5	50	90	III	1680	2500	191 197	93 115	233 240	222 243	120 240	30 60	207 174
6	60	76	II	1920		204 227	115 105	219 219	246 223	210 210	60 90	199 300
7	62	67	II	1680	2000	210 213	93 105	233 233	270 238	340 440	100 120	300 335
8	52	77	II	1680	2500	227 209	112 93	233 233	277 244	300 250	120 100	104 174
9	44	57	III	1920		212 207	158 138	248 240	344 351	240 150	90 60	207 270
10	58	113	III	2600	1500	198 204	158 190	218 218	900 786	160 90	60 60	212 153
11	34	63	II	1920	500	196 201	183 183	233 263	352 407	260 190	70 60	170 277
12	50	62	II	1920	2500	206 197	177 177	263 256	295 294			
13	36	82	III	1920	500	195 209	187 143	233 263	340 311			
14	46		II	1920	unbek.	188 191	218 183	256 263	366 385			
15	62	58	III	1680		197 214	177 143	256 272	252 282	130 190	50 60	160 212

16	53	71	11	1440	2000	180 196	170 170	272 256	237 276	190 190	70 90	156 199
17	60	99	11	1920	500	171 193	151 177	272 256	240 266	150 120	50 60	167 167
18	70	58	111	1680	500	205 241	126 138	279 233	362 302	210 190	70 90	170 335
19	63	81	11	1920	1500	197 219	126 157	233 265	331 250	210 290	110 90	75 72
20	42	64	11	1440	500	239 212	115 126	279 263	247 251	240 250	110 60	113 308
21	54	65	111	1920		212 235	121 115	233 211	364 439	260 130	90 90	144 170
22	46	74	11	1600	1000	207 228	134 126	271 248	251 259	350 210	110 60	194 317
23	51	67	111	1200	3000	205 207			240 259	350 250	130 90	207 174
24	48	81	11	1680	1000	220 238	121 115	248 226	230 237	190 180	70 60	82 141
25	64	63	11	1920	4500	199 233	121 121	248 233	222 224	140 130	50 50	94 117
26	65	56	11	1000	5000	228 240	93 121	218 233	233 255	170 200	60 60	156 174
27	65	67	11	1680	1500	217 213	121 121	211 233	283 265	240 200	90 90	125 100
28	54	70	11	1920	3500	217 194	134 111	233 240	251 244	300 230	90 130	150 199
29	73	53	11	1680	2500	209 178	138 138	248 240	307 328	250 240	60 80	96 300
30	38	102	11	1920	1000	155 174	126 115	263 248	200 208	200 250	60 70	233 265
31	63	72	11	1920	1000	202 160	104 138	248 248	218 221	240 180	130 60	122 203
32	38	76	11	1920	2500	196 153	109 109	248 233	215 210	310 230	110 70	144 194
33	54	67	11	1920	1000	186 145	115 126	256 248	198 218	230 180	50 50	277 239
34	56	61	11	1920		190 199	88 83	226 197	364 413	120 180	50 60	156 222
35	55	59	11	1680	4500	180 178	115 111	218 218	306 219	150 250	50 110	100 170
36	57	77	11	1680	1000	195 190	109 88	240 204	226 275	120 230	60 90	138 185

TABELLE NR. 7

Medikation	Nr.	PFL- Zeit sec	Akt. Euglob. mm	Akt. Plasma mm ²	AFL- Zeit sec	TEG r sec	k sec	m e
Sintrom ^R	7	210 213	93 105	233 233	270 238	340 440	100 120	300 335
	18	205 241	126 138	279 233	362 302	210 190	70 90	170 335
	27	217 213	121 121	211 233	283 265	240 200	90 90	125 100
Depot-Eleparon ^R	2	191 186	105 92	233 233	286 267	180 160	40 60	203 233
	3	209 204	88 112	178 151	670 714	240 240	70 60	335 245
	5	191 197	93 115	233 240	222 243	120 240	30 60	207 174
	20	239 212	115 126	279 263	247 251	240 250	110 60	113 308
	21	212 235	121 115	233 211	364 439	260 130	90 90	144 170
Mittelwert		209 222	108 115	235 222	338 339	229 231	67 68	199 237

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

AMBRUS, C. M., BACK, N. and AMBRUS, J. L.:

On the Mechanism of Thrombolysis by Plasmin; *Circulation Research* 10: 161 (1962)

ASTRUP, T.:

Fibrinolysis and Thrombolysis; *Thrombose und Embolie*, S. 92 (Benno Schwabe, Basel 1955)

ASTRUP, T.:

Fibrinolysis in the Organism; *Blood* 11: 781 (1956)

ASTRUP, T. and EGEBLAD, K.:

Thrombelastographic patterns produced by fibrinolytic agents incorporated in fibrin; *Am. J. of Physiol.* 209: 84 (1965)

ASTRUP, T. and MULLERTZ, S.:

The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity; *Arch. Bioch. Biophys.* 40: 346 (1952)

AUERSWALD, E. and DOLESCHL, W.:

Critical Evaluation of the Fibrin-Plate Method for Estimating Fibrinolytic Enzymes and Activators; *Thromb. et Diath. haemorrh.* 5: 112 (1960)

BREDDIN, K. und DONALIES, W.:

Über den Einfluß von Thrombozytenextrakten auf die Fibrinolyse im TEG; *Klin. Wschr.* 38: 116 (1952)

CLIFFTON, E.:

Variation in the proteolytic and antiproteolytic reactions of serum. Effect of disease, trauma, X-ray, anaphylactic shock, ACTH and cortison; *J. Lab. Clin. Med.* 39: 105 (1952)

COLGAN, J., GATES, E. and MILLER, L.:

Serum and urinary fibrinolytic activity to the hemorrhagic diathesis in irradiated dogs; *J. exp. Med.* 95: 531 (1952)

COPLEY, A. L.:

Studies on human placental thromboplastin in vitro and in vivo; *Science* 101: 436 (1945)

DEUTSCH, E.:

Veränderungen und Wechsel der Gerinnungswerte bei Auftreten einer thrombotischen Erkrankung; Thrombose und Embolie, S. 433 (Benno Schwabe, Basel 1955)

DOCUMENTA GEIGY:

Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl.

FEARNLY, G. R.:

Fibrinolysis, Edward Arnold LTD (London, 1965)

FLUTE, P. T. and PATH, M. C.:

Fibrinolysis in relation to thrombosis; Ann. Roy. Coll. Surg. Eng. 36: 225 (1965)

GANS, H.:

Changing concepts of thrombogenesis and thrombolysis; Surgery 53: 531 (1963)

GROSS, R. und HOLEMANS, R.:

Differenzierung des Einflusses der Blutplättchen auf die Fibrinolyse; Klin. Wschr. 38: 999 (1960)

GUEST, M. M., DALY, B., WARE, B. and SEEGER, W. H.:

A study of the antifibrinolysin activity in human plasma during pathological states; J. clin. Invest. 27: 793 (1948)

HALSE, Th.:

Fibrinolyse; Edition Cantor (Freiburg, 1948)

HALSE, Th.:

Das fibrinolytische Potential; Medizinische 50, 51: 2044, 2102 (1958)

HARTERT, H.:

Thrombelastographische Untersuchungen zur Fibrinolyse; Klin. Wschr. 28: 77 (1950)

HARTERT, H.:

Die Thrombelastographie. Eine Methode zur physikalischen Analyse der Blutgerinnung; Z. f. ges. exp. Med. 117: 189 (1951)

HARTERT, H.:

Physiologische und methodische Grundlagen der Thrombelastographie; Dt. Arch. f. klin. Med. 199: 284 (1951)

HARTERT, H.:

Hämophilie, Afibrinogenaemie und Aprotrombinaemie im TEG; Dt. Arch. f. klin. Med. 199: 404 (1951)

HOLEMANS, R. and GROSS, R.:

Influence of blood platelets on fibrinolysis; Thromb. et Diath. haemorrh. 6: 196 (1961)

HOLEMANS, R. and GROSS, R.:

Experimentelle Untersuchung der Fibrinolyse mittels Thrombelastographie; Acta haematol. 26: 111 (1961)

JANUZKO, T., FURMAN, M. and BULUK, K.:

The Kidney and the Liver as the Organs Regulating the Fibrinolytic System of the Circulating Blood; Thromb. et Diath. haemorrh. 15: 554 (1966)

JOHNSON, S. A. and SCHNEIDER, C. L.:

The existence of antifibrinolysin activity in platelets; Science 17: 229 (1953)

JUNG, E. G. und DUCKERT, F.:

Wirkung von Plasmin auf die Gerinnungsfaktoren; Schw. Med. Wschr. 90: 1239 (1960)

KOCHOLATHY, W., ELLIS, W. and JENSEN, H.:

Activation of plasminogen by trypsin and plasmin; Blood 7: 882 (1952)

KOLLER, F.:

Fibrinolyse; Schw. Med. Wschr. 90: 1233 (1960)

LUDWIG, H.:

Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur thrombotischen Diathese bei der gynäkologischen Radiumbehandlung; Geburtshilfe und Frauenheilkunde 10: 1121 (1962)

MARBET, R.:

Fibrinolyse-Probleme; Arch. Gyn. 189: 522 (1956), 31. Tagung dtsh. Ges. Gynäk. Heidelberg 1956
Zit. n. STAMM, H.; S. Karger Verlag (Basel, 1962)

MARTIN, G.:

Ergebnisse der Thrombelastographie, der Thrombozytenzählung und der kjeldalometrischen Fibrinbestimmung bei Karzinomkranken unter der gynäkologischen Radiumbehandlung; Inaug. Diss., München 1964

MARX, R.:

Neuere Ergebnisse von Studien über die Bedingtheit der Fibrinolyse im Serum in vitro; Thrombose und Embolie, S. 108 (Benno Schwabe, Basel 1955)

MARX, R. und SCHMIDT, H.:

Über den Einfluß von Antikoagulantien auf die Fibrinolyse im menschlichen Serum; Ärztl. Forsch. 5: 192 (1951)

MOOTSE, G. et al.:

Alteration in Fibrinogen, Plasminogen and Inhibitors of Plasmin with the growth of V_2 Ca in Rabbits; J. Nat. Cancer Inst. 35: 567 (1965)

MOSER, D. M. and HAJJAR, G. C.:

Age and disease related alterations in Fibrinogen and Euglobulin behavior; Am. J. Med. Sci. 251: 536 (1966)

MULLERTZ, S.:

Components interacting in the formation of plasminogen activator in human blood; Thrombose und Embolie (Benno Schwabe, Basel 1955)

NEY, E. und UHLMANN, G.:

Postoperative Fibrinolyse nach gynäkologischen und geburtshilflichen Operationen; Zbl. Gynäkologie 1965: 81 (1965)

NICOLA, P. de:

Bemerkungen über die Indikation und Kontraindikation der Antikoagulantientherapie aufgrund gerinnungsphysiologischer Ergebnisse; Schw. Med. Wschr. 84: 835 (1954)

NILSSON, I. M., KROOK, H., STERNBY, N., SONDERBERG, E. and SONDERSTROM, N.:

Severe thrombotic disease in a young man with some marrow and skeletal changes and with a high content of an inhibitor in the fibrinolytic system; Acta med. scand. 169: 323 (1961)

PONOMAREV, J. T.:

Der Einfluß von Gamma- und Röntgenstrahlen auf die Gerinnbarkeit des Blutes und qualitative Veränderungen des Fibrinogens bei Tieren; Radiobiol. Radiother. 7: 37 (1966)

PONOMAREV, J. T.:

Zur Frage der Bedeutung von Störungen des Koagulations- und Fibrinolyse-systems in der Pathogenese der Blutungsbereitschaft bei der akuten Strahlenkrankheit; Radiobiol. Radiother. 7: 47 (1966)

RIES, J., LUDWIG, H. und APPEL, W.:

Antikoagulantien bei der Strahlenbehandlung weiblicher Genitalkarzinome; Med. Welt 19: 2042 (1968)

RUNGE, H. und HARTERT, I.:

Bericht über anderthalb Jahre einer gezielten Prophylaxe der Thromboembolie; Klin. Wschr. 30: 385 (1952)

RUNGE, H. und HARTERT, I.:

Statistische Untersuchungen über das Verhalten der Blutgerinnung im Thrombelastographen nach gynäkologischen Operationen; Klin. Wschr. 31: 32 (1953)

SCHNEIDER, W., RODERMUND, O. E. und EGLI, H.:

Das normale TEG; Thromb. et Diath. haemorrh. 7: 36 (1962)

SCHULTE, W.:

Fibrinolytische Aktivität von Handelsthrombinen und ihr Einfluß auf die Genauigkeit der Standardfibrinplatte; Thromb. et Diath. haemorrh. 13: 561 (1965)

SHERRY, S. and ALKJAERSIG, N.:

Studies on the activation of human plasminogen; J. clin. Invest. 35: 735 (1956)

STAMM, H.:

Einführung in die Klinik der Fibrinolyse; S. Karger Verlag (Basel, 1962)

STARCHER, A.:

Das Stauungs-Thrombelastogramm; Thromb. et Diath. haemorrh. 13: 257 (1965)

UNGAR, G.:

Thrombosis and Stress; Role of the Fibrinolytic System; Thrombose und Embolie, S. 421 (Benno Schwabe, Basel 1955)

VRIES, I. S. de, BRAAT VAN STRAATEN, M. A. J., MULLER, E. and WETTERMARK, M.:

Fibrinolysis due to antifibrinolysin deficiency, a form of thrombopathia; Nederl. Tijdschr. Geneesk. 105: 1623 (1961)

WILLE, P.:

Die postoperativen Veränderungen am Gerinnungssystem und ihre Bedeutung für die Früherkennung der Thrombose; Folia haematologica 4: 335 (1960)

WILLE, P.:

Operation und Blutgerinnung; Habilit. Schrift, Humboldt Univ. Berlin, 1962

WITTE, S.:

Profibrinolysin, Thrombininhibitor und Antithrombin bei Thrombosen und während einer antikoagulierenden Therapie; Thrombose und Embolie, S. 441 (Benno Schwabe, Basel 1955)

WITTE, S.:

Die potentielle fibrinolytische Aktivität bei thrombembolischen Erkrankungen; Klin. Wschr. 34: 910 (1956)

WITTE, S. und DIRNBERGER, P.:

Die Bestimmung der Profibrinolysinzeit; Klin. Wschr. 32: 133 (1954)

L E B E N S L A U F

Meinen Eltern, Karl und Irma Werz, wurde ich am 11. April 1943 in Sindelfingen als erste von drei Töchtern geboren. In Magstadt bei Stuttgart besuchte ich die Grundschule, anschließend für neun Jahre das Gymnasium in Sindelfingen, das ich nach dem Abitur im Frühjahr 1962 verließ. Vor dem Beginn meines Medizinstudiums in Frankfurt habe ich mich auf die Zusatzprüfung für das Kleine Latinum vorbereitet und sechs Monate als Büroangestellte gearbeitet. An der Johann-Wolfgang-von-Goethe-Universität in Frankfurt legte ich nach dem fünften Fachsemester das Physikum ab. Im ersten klinischen Semester arbeitete ich am dortigen Anatomischen Institut als wissenschaftliche Hilfskraft. Danach wechselte ich die Universität und kam nach München, wo ich schließlich nach dem elften Semester das medizinische Staatsexamen ablegte. Nach Ableistung der Pflichtzeit als Medizinalassistentin erhielt ich am 30. April 1970 die Bestallung als Ärztin. Zur Zeit arbeite ich als wissenschaftliche Assistentin am Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin.

